

- [5] HOUBEN-WEYL «Methoden der organischen Chemie, Bd. II, Analytische Methoden», G.Thieme Verlag, Stuttgart 1953, S.206.
- [6] H. J. M. BOWEN «Trace Elements in Biochemistry», Academic Press, London & New York 1966, S.175.
- [7] K. R. RAO & H. A. SOBER, J. Amer. chem. Soc. *76*, 1328 (1954).
- [8] J. BÖESEKEN, Advances Carbohydrate Chemistry *4*, 189 (1949).
- [9] S. J. ANGYAL & D. J. MCHUGH, J. chem. Soc. *1957*, 1423; TH. POSTERNAK, E. A. C. LUCKEN & A. SZENTE, Helv. *50*, 326, 994 (1967); TH. POSTERNAK, D. JANJIC, E. A. C. LUCKEN & A. SZENTE, Helv. *50*, 1027 (1967).
- [10] TH. WIELAND in HOUBEN-WEYL «Methoden der organischen Chemie, Bd. XI/2, Stickstoffverbindungen II und III», G.Thieme Verlag, Stuttgart 1958, S.337.

160. Welkstoffe und Antibiotika

36. Mitteilung [1]

Synthese von Verbindungen der Lycomarasmin-Reihe

von E. Hardegger, R. Andreatta, F. Szabo, W. Zankowska-Jasinska¹⁾,
Ch. Rostetter und H. Kindler

(13. VI. 67)

Das NMR.-Spektrum einer N-(β -Carboxy- β -amino-äthyl)-asparaginsäure (IX) war seinerzeit ein wertvolles Hilfsmittel zur Aufklärung der Konstitution des Lycomarasmins [2], welche inzwischen durch Synthese der Anhydrolycomarasminsäure (= Anhydro-aspergillomarasmin B) (XI) [3] und des racemischen Aspergillomarasmins B (= Lycomarasminsäure) [4] bestätigt werden konnte²⁾.

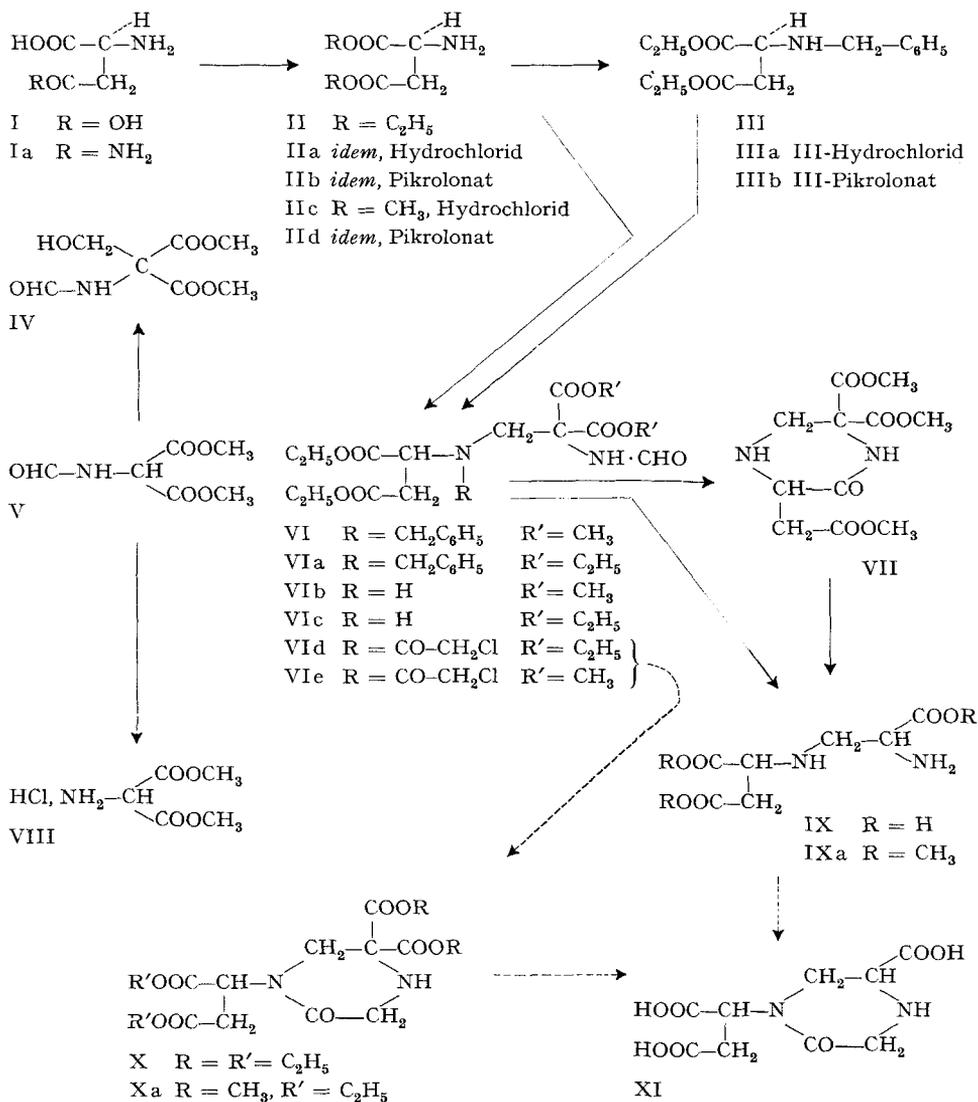
Die von uns noch nicht beschriebene Synthese der Diamino-tricarbonsäuren IX, von welchen 4 optisch aktive Formen bzw. 2 diastereomere Racemate möglich sind, erfolgte ausgehend von L-Asparaginsäure (I) bzw. L-Asparagin (Ia) über den L-Asparaginsäure-diäthylester (II), bzw. den N-Benzyl-L-asparaginsäure-diäthylester (III). Die Präparate II und III waren nach bekannten Methoden (vgl. exptl. Teil) leicht und vermutlich optisch rein zugänglich. Sie wurden sowohl als Basen, wie als Hydrochloride und Pikrolonate charakterisiert.

Der weitere Aufbau zu den Diamino-tricarbonsäuren IX erfolgte über eine MANNICH-Reaktion (vgl. [6]) des N-Benzyl-L-asparaginsäure-diäthylesters (III) mit Formamidomalonsäure-dimethylester (V) und 38-proz. wässrigem Formaldehyd in Essigsäure, die in 50-proz. Ausbeute zum krist. N-Benzyl-N-(β -di-methoxycarbonyl- β -formamido-äthyl)-asparaginsäure-diäthylester (VI) führte. Bei Verkürzung der Reaktionszeit erfolgte nur Umsetzung des Formaldehyds mit dem Formamidomalonester V zum krist. Hydroxymethyl-formamidomalonsäure-dimethylester (IV) [7], der inzwischen auch von HELLMANN [8] erhalten wurde.

Die analoge MANNICH-Reaktion von Formamidomalonsäure-diäthylester mit Formaldehyd und N-Benzyl-L-asparaginsäure-diäthylester (III) gab den ebenfalls krist. Tetraäthylester VIa in wesentlich schlechterer Ausbeute. In beiden MANNICH-

¹⁾ Z. Z. Organisch-chemisches Institut der Universität Krakau, Polen.

²⁾ Zur Nomenklatur vgl. [2], [5].



Reaktionen erfolgte in verschiedenen Ansätzen weitgehende bis vollständige Racemisierung, was in Anbetracht des in den Reaktionsprodukten VI und VIa als tertiäres Amin vorliegenden Asparaginsäure-Stickstoffs nicht überraschte (vgl. [9]). Der Dimethyl-diäthylester VI wie der Tetraäthylester VIa wurden nach hydrogenolytischer Entfernung des Benzylrests mit Chloracetylchlorid zum krist. N-Monochloracetyl-tetraäthylester VI d und dem analog gebauten öligen Dimethyl-diäthylester VI e umgesetzt.

Da nach Vorversuchen unter relativ milden Bedingungen durch Einwirkung von methanolischer Salzsäure aus Formamidomalonsäure-dimethylester (V) das Hydrochlorid des Aminomalonsäure-dimethylesters (VIII) zugänglich war, sollten die N-

Chloracetylverbindungen VI_d, VI_e unter Abspaltung der Formylgruppe und nachfolgender Cyclisierung in racemische Äthoxycarbonyl- bzw. Methoxycarbonyl-anhydrolycomarasminsäureester X bzw. X_a umgewandelt werden. In den Verseifungsversuchen mit methanolischer Salzsäure wurde jedoch stets und nicht ganz unerwartet (vgl. [10]) aus dem Chloracetylderivat VI_e unter Umesterung des Asparaginsäureteils ein chlorfreies Produkt VII der Bruttoformel C₁₁H₁₆O₇N₂ erhalten. Die Konstitution des Piperazons VII ergab sich aus der Verseifung mit wässriger Salzsäure zu den racemischen diastereomeren Diamino-tricarbonsäuren IX, welche auch aus VI_b, also ohne vorangehende Umsetzung mit Chloracetylchlorid, durch Kochen mit wässriger Salzsäure erhalten wurden.

Eine optisch nur wenig aktive [2], offenbar ebenfalls weitgehend racemische, in Wasser leicht lösliche Diamino-tricarbonsäure IX konnte neben optisch inaktiver, in Wasser schwer löslicher Säure IX auch durch Kondensation von L-Asparaginsäurediäthylester (II), Formaldehyd und Formamidomalonsäure-diäthylester, saure Verseifung und Decarboxylierung der nicht rein isolierten MANNICH-Base VI_c gewonnen werden, doch ist dieser Weg präparativ weniger empfehlenswert als die scheinbar kompliziertere Reaktionsfolge über die rein isolierten Zwischenprodukte III, VI, VI_b. Die racemischen Diamino-tricarbonsäuren IX wurden inzwischen auch von BOGDANOWSKY & BARBIER [11] durch Anlagerung von α , β -Diaminopropionsäure an Maleinbenzylestersäure und nachfolgende Hydrogenolyse in geringer Ausbeute erhalten. Die Diamino-tricarbonsäuren IX erwiesen sich stets als Gemisch der zwei racemischen Diastereomeren, die sich chromatographisch [11] nur geringfügig unterschieden, die sich aber elektrophoretisch [11] oder auf Grund ihrer stark verschiedenen Löslichkeit von 2–3%, bzw. 2^o/₁₀₀ in Wasser von 20° leicht voneinander trennen liessen. Die Zusammensetzung der Gemische mit 65–75% leichtlöslicher Säure IX und 25–35% schwerlöslicher Säure IX erwies sich weitgehend unabhängig von der Herstellungsweise. Beim Kochen der wässrigen Lösung erfolgte Umwandlung der leicht löslichen Form der Diamino-tricarbonsäure IX in die schwerlösliche Form.

Energische Einwirkung von konz. Salzsäure auf die Diamino-tricarbonsäuren IX führte zu denselben Spaltstücken, die bei analoger Behandlung auch aus Anhydrolycomarasminsäure (XI) erhalten wurden, d. h. zu Asparaginsäure und α -Alanin, die elektrophoretisch und im Papierchromatogramm der Zersetzungsprodukte [11] nebst Ammoniak nachgewiesen wurden, und zu Brenztraubensäure, die daraus als krist. Dinitrophenylhydrazon isoliert wurde.

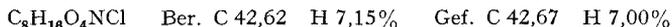
Nach den erfolglosen Versuchen zur Herstellung der Äthoxycarbonyl- bzw. Methoxycarbonyl-anhydrolycomarasminsäureester X bzw. X_a durch Cyclisierung der Chloracetyl-Derivate VI_d, e versuchten wir die Anhydrolycomarasminsäure (XI) durch Umsetzung der einzelnen diastereomeren Diamino-tricarbonsäuren IX mit Chloressigsäure bzw. des Trimethylesters IX_a des in Wasser leichter löslichen Diastereomeren mit Bromessigester und anschliessender alkalischen Verseifung zu gewinnen. In beiden Versuchsreihen wurde als Reaktionsprodukt neben viel unveränderter Diamino-tricarbonsäure IX (Rf 0,42, roter Fleck mit Ninhydrin) eine Substanz (Rf 0,53, gelber Fleck mit Ninhydrin) im Papierchromatogramm mit Aceton – 85-proz. Ameisensäure-Wasser 3:1:1 nachgewiesen, in der wahrscheinlich Anhydrolycomarasminsäure (XI) (Rf 0,53, gelber Fleck) vorliegen dürfte. Da es nicht gelang, die Anhydrolycomarasminsäure (XI) aus den Ansätzen in krist. Form zu isolieren und

da sie inzwischen auf anderem Wege synthetisiert werden konnte [3], wurden die Versuche eingestellt; sie sind im expl. Teil nicht erwähnt.

Wir danken dem SCHWEIZ. NATIONALFONDS (Projekt 4008) und der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Dr. F. NÄF danken wir für die Mithilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

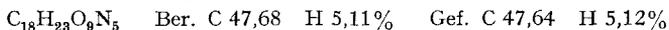
L-Asparaginsäure-Derivate (II, IIa-d). – *Diäthylester-hydrochlorid IIa* (vgl. [12]). 50 g L-Asparaginsäure (I) wurden in 550 ml mit HCl gesättigtem abs. Äthanol gelöst und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die auf 100 ml eingeeengte Lösung wurde bis zur schwachen Trübung mit Äther versetzt. Das auskrist. Diäthylester-hydrochlorid IIa wurde aus Aceton-Äther umkrist. Smp. 106°, $[\alpha]_D^{20} = +14,9^\circ$ ($c = 2$ in Feinsprit). Ausbeute 63,3 g (75%). Das Analysenpräparat wurde 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.



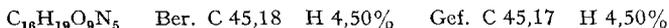
Diäthylester II (vgl. [13]). 4,51 g L-Asparaginsäure-diäthylester-hydrochlorid (IIa) wurden nach HILLMANN [14] bei 0° unter Rühren innert 30 Min. mit 20 ml mit NH_3 gesättigtem Chloroform versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde bei 20° im Vakuum eingedampft und 1 Std. im Hochvakuum getrocknet; 3,65 g (96,5%) farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,437$, $[\alpha]_D^{20} = -8,4^\circ$ (ohne Lösungsmittel, $d^{20} = 1,089$ g/ml³), Sdp. 83°/0,2 Torr.

Der Diäthylester II wurde auch aus 50 g L-Asparagin (Ia) hergestellt (vgl. [15]), welches in 500 ml abs. Alkohol suspendiert und unter Rühren mit HCl gesättigt wurde. Die homogene Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und nach HILLMANN [14] in den Diäthylester II umgewandelt. Ausb. 54,5 g (71,5%).

Diäthylester-pikrolonat IIb. Aus Alkohol, Smp. 174°. Die feinen Nadeln wurden zur Analyse 40 Std. bei 65° im Hochvakuum getrocknet.

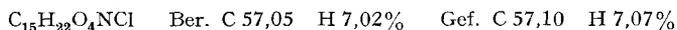


Dimethylester-hydrochlorid IIc und *-pikrolonat II d.* Aus L-Asparagin (Ia) analog dem Diäthylester II hergestellter Dimethylester (vgl. [16]) (Ausbeute 70%; Smp. des Hydrochlorids 111°) wurde mit Pikrolonsäure umgesetzt; Aus Methanol Nadeln, Smp. 185–186°, die zur Analyse 4 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet wurden.

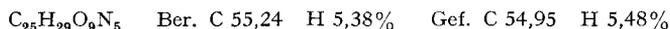


N-Benzyl-L-asparaginsäure-Derivate (III, IIIa, b). – *Diäthylester III.* 75 g L-Asparaginsäure-diäthylester (II) wurden in 300 ml Äther gelöst, unter Rühren langsam mit 42 g frisch dest. Benzaldehyd versetzt und eingedampft. Das leicht gelbliche Öl wurde in 1 l Methanol nach Zugabe von 30 g RANEY-Nickel hydriert. In 6 Std. wurden bei 20°/720 Torr 8,5 l (92%) Wasserstoff aufgenommen. Ausb. 94 g (84,3%) N-Benzyl-diäthylester III. Sdp. 138°/0,3 Torr, $n_D^{20} = 1,492$, $[\alpha]_D^{20} = -8,3^\circ$ (ohne Lösungsmittel, $d^{20} = 1,0843$ g/ml).

Diäthylester-hydrochlorid IIIa. Aus dem Diäthylester mit HCl in abs. Äthanol oder Äther. Aus Aceton-Äther, Smp. 87°, $[\alpha]_D^{20} = +3,1^\circ$ ($c = 2$ in Feinsprit). Das Analysenpräparat wurde 20 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.



Diäthylester-pikrolonat IIIb. Aus Alkohol, Smp. 159–160°. Die feinen Nadeln wurden zur Analyse 20 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.



Herstellung und Reaktionen von N-(β , β -Dicarboxy- β -formamido-äthyl)-asparaginsäure-Derivaten (VI, VIa-e). – *N-Benzyl-N-(β , β -di-methoxycarbonyl- β -formamido-äthyl)-asparaginsäure-diäthylester (VI).* 21,2 g N-Benzyl-L-asparaginsäure-diäthylester (III), 13,3 g Formamidomalonsäure-dimethylester (V) (hergestellt nach [17]) und 6 ml 38-proz. wässrige

³) – 9,46° nach E. FISCHER [13].

Formaldehydlösung wurden in 30 ml Eisessig 80 Min. auf 80° erwärmt. Die hellbraune Lösung wurde in Äther aufgenommen und mit ges. KHCO_3 -Lösung und Wasser neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 17,6 g (50%) farbloses Öl, kristallisierte beim Anspritzen mit Äther, Smp. 108–109°; aus Alkohol-Hexan oder aus Alkohol, Smp. 109–110°, $[\alpha]_D^{20} = 0,0^\circ$ bis $-2,24^\circ$ ($c = 3$ in Feinsprit) in verschiedenen Ansätzen. Die Analysenpräparate wurden 30 Std. bei 60° bzw. 48 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{N}_2$ Ber. C 56,65 H 6,44% Gef. C 56,66; 56,35 H 6,48; 6,52%

Hydroxymethyl-formamidomalonsäure-dimethylester (IV). Wie vorstehender Ansatz, aber nur 5 Min. Reaktionszeit. Aus Alkohol-Hexan Smp. 120–122°⁴⁾. Das Analysenpräparat wurde 3 Tage bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$ Ber. C 40,98 H 5,40% Gef. C 40,55 H 5,38%

N-Benzyl-N-(β,β-di-äthoxycarbonyl-β-formamido-äthyl)-asparaginsäure-diäthylester (VIa). Ausgehend von Formamidomalonsäure-diäthylester analog der Herstellung des Dicarbomethoxydiäthylesters VI. Ausbeute 21,5% prächtige Nadeln aus Äther-Hexan, Smp. 74°, optisch inaktiv. Das Analysenpräparat wurde 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_9\text{N}_2$ Ber. C 58,29 H 6,93% Gef. C 58,11 H 7,00%

N-(β,β-Di-methoxycarbonyl-β-formamido-äthyl)-asparaginsäure-diäthylester (VIb). 40 g (86 mMol) MANNICH-Base VI wurden in 250 ml Alkohol durch leichtes Erwärmen gelöst und nach Zugabe von 6 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Innert 6 Std. wurden 2,0 l (89 mMol) Wasserstoff aufgenommen. Filtrieren und Eindampfen des Ansatzes gab 32,1 g (99,4%) leicht gelbliches Öl, welches zur Analyse 2 Tage bei 20° im Hochvakuum getrocknet wurde.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{N}_2$ Ber. C 47,89 H 6,48% Gef. C 47,87 H 6,43%

N-Chloracetyl-N-(β,β-di-äthoxycarbonyl-β-formamido-äthyl)-asparaginsäure-diäthylester (VI d). 2,1 g MANNICH-Base VIa wurden in 25 ml Alkohol durch leichtes Erwärmen gelöst und in Gegenwart von 0,3 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. In 2 Std. wurden die ber. 96 ml Wasserstoff aufgenommen. Der filterierte Ansatz gab nach Eindampfen 1,72 g farbloses Öl (rohes VI c), das in 50 ml abs. Äther gelöst und nach Zugabe von 5 g fein verriebenem, wasserfreiem Natriumacetat unter Rühren bei 0–5° innert 20 Min. mit 5 g Chloracetylchlorid versetzt wurde. Die Mischung wurde 6 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, filtriert, das Filtrat mit 1 N KHCO_3 und mit Wasser neutralgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das gelbliche viscose Öl (ca. 2 g) wurde an Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Die Chloroformeluate (1,58 g) wurden aus Aceton-Äther umkristallisiert. Ausbeute 1,45 g (71%); Smp. 79–80°, optisch inaktiv. Das Analysenpräparat wurde 2 Tage bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{Cl}$ Ber. C 47,45 H 6,07% Gef. C 47,27 H 6,11%

N-Chloracetyl-N-(β,β-di-methoxycarbonyl-β-formamido-äthyl)-asparaginsäure-diäthylester (VI e). Herstellung analog dem Dicarbäthoxy-diäthylester VI d. Das sehr viscose, farblose, optisch inaktive Öl wurde zur Analyse 5 Tage bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{Cl}$ Ber. C 45,09 H 5,56% Mol.-Gew. 452 Gef. C 45,06 H 5,66% Mol.-Gew. 449

2,2-Di-methoxycarbonyl-5-methoxycarbonylmethyl-6-oxo-piperazin (VII). 3,46 g Chloracetyl-Derivat VI e wurden in 15 ml 2 N abs. methanolischer Salzsäure gelöst, 24 Std. bei 20° gehalten, eingedampft und mit ammoniakalischem Chloroform behandelt. Der vom Ammoniumchlorid durch Filtration befreite Ansatz wurde eingedampft. Kristallisation des dunkelbraunen Produkts aus Chloroform-Äther gab 1,95 g (88%) weisses, schwach basisches 2,2-Di-methoxycarbonyl-5-methoxycarbonylmethyl-6-oxo-piperazin (VII). Das Analysenpräparat, Smp. 120–121°, wurde 24 Std. bei 20° getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_2$ Ber. C 45,83 H 5,60% Mol.-Gew. 288 Gef. C 45,88 H 5,80% Mol.-Gew. 299

Ein analoger Ansatz mit 1 N methanolischer Salzsäure, 24 Std. bei 20°, gab ebenfalls ein chlorfreies Produkt; Bande im IR. bei 6,0 μ .

Aminomalonsäure-dimethylester-hydrochlorid (VIII). 3,5 g Formamidomalonsäure-dimethylester (V) wurden in 50 ml 1 N methanolischer Salzsäure 24 Std. bei 20° gehalten und dann im Va-

⁴⁾ Smp. 130–132° nach HELLMANN & PIECHOTA [8].

kuum eingedampft. Aus Methanol-Äther 1,47 g (40%), Smp. 153–154° (Zers.), pK 4,79. Das Analysenpräparat wurde 24 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

$C_9H_{10}O_4NCl$ Ber. C 32,71 H 5,49% Äquiv.-Gew. 183 Gef. C 32,52 H 5,58% Äquiv.-Gew. 186

Analoger Ansatz mit 2N methanolischer Salzsäure und 1 Std. Kochen gab 78%, 24 Std. bei 20° gab 88% und 8 Tage bei 20° mit 1N methanolischer Salzsäure gab 90% Ausbeute an Aminosäure-dimethylester-hydrochlorid (VIII).

N-(β -Carboxy- β -amino-äthyl)-asparaginsäure (IX). – a) Aus dem Oxopiperazin VII. 1,5 g Oxopiperazin VII wurden in 25 ml konz. Salzsäure 2 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht, eingedampft, in 20 ml Wasser mit Aktivkohle entfärbt und nach Eindampfen auf 5 ml mit konz. wässrigem Ammoniak auf pH 2,6 eingestellt. Nach Zugabe von wenig Alkohol krist. 0,91 g (80%) Diamino-tricarbonsäure IX vom Smp. 205°; ohne Smp.-Erniedrigung mit dem nachfolgend beschriebenen Präparat.

b) Aus dem Di-methoxycarbonyl-diäthylester VIb. 7,1 g N-(β , β -Di-methoxycarbonyl- β -formido-äthyl)-asparaginsäure-diäthylester (VIb) wurden mit 75 ml konz. Salzsäure 2 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der braune Rückstand wurde in 20 ml Wasser mit Aktivkohle entfärbt und mit konz. wässrigem Ammoniak auf pH 2,6 eingestellt. Durch vorsichtiges Fällern mit Alkohol wurden in immer unreiner werdenden Fraktionen total 2,86 g (68%) Diamino-tricarbonsäure IX erhalten. Das getrocknete, fein pulverisierte Präparat wurde dreimal mit je 10 ml Wasser aufgekocht, wobei 2,03 g (71%) in Lösung gingen und 0,83 g (29%) als wasserunlöslich zurückblieb.

Der im Wasser leichtlösliche Anteil wurde aus der wässrigen Lösung durch Zugabe von Alkohol ausgefällt. Smp. 212° (Zers.), optisch inaktiv. Das Analysenpräparat wurde 4 Tage bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_7H_{12}O_6N_2$ Ber. C 38,18 H 5,49% Gef. C 38,29 H 5,60%

Der in Wasser schwer lösliche Rückstand wurde in 1N NaOH aufgelöst und mit der äquivalenten Menge 1N HCl versetzt; nach Zugabe von wenig Alkohol fiel ein optisch inaktives Produkt vom Smp. 209° aus. Das Präparat wurde zur Analyse 4 Tage bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_7H_{12}O_6N_2$ Ber. C 38,18 H 5,49% Gef. C 38,08 H 5,59%

c) Aus L-Asparaginsäure-diäthylester (II). 18,9 g (0,1 Mol) L-Asparaginsäure-diäthylester (II), 20,3 g (0,1 Mol) Formamidomalonsäure-diäthylester und 10 ml 38-proz. Formaldehydlösung (ca. 0,2 Mol) wurden in 30 ml Eisessig 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Das dunkelbraunrote Reaktionsgemisch wurde in Essigester aufgenommen, mit ges. Kaliumcarbonatlösung und mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Das dunkelbraune Harz (21 g) wurde in 100 ml konz. Salzsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das Präparat wurde an Cellulosepulver mit Aceton – 85-proz. Ameisensäure-Wasser 3:1:1 mehrmals chromatographiert, wobei 3,6 g braune, sirupöse, papierchromatographisch reine Diamino-tricarbonsäuren IX erhalten wurden. Entfärben mit Aktivkohle und Krist. aus Wasser-Alkohol gab 2 g farblose Kristalle, davon 75% in Wasser leicht und 25% schwer löslich.

Das in Wasser leicht lösliche (2–3%) Präparat wurde zur Analyse 20 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -1,46^\circ$ ($c = 3,4$ in 1N HCl); $-0,74^\circ$ ($c = 2,0$ in 1N NaOH).

$C_7H_{12}O_6N_2, \frac{1}{2}H_2O$ Ber. C 36,70 H 5,73 N 12,22% Gef. C 36,47 H 5,95 N 11,91%

Der in Wasser schwerlösliche (ca. 2 $\frac{1}{10}$) Teil wurde aus 1N NaOH mit 1N HCl ausgefällt und zur Analyse 9 Std. bei 80° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = 0^\circ$ ($c = 5$ in 1N HCl).

$C_7H_{12}O_6N_2, \frac{1}{4}H_2O$ Ber. C 37,41 H 5,62% Gef. C 37,36 H 5,56%

Umsetzung der N-(β -Carboxy- β -amino-äthyl)-asparaginsäure (IX) mit konz. Salzsäure. Isolierung von Brenztraubensäure als Dinitrophenylhydrazon. 30 mg Diamino-tricarbonsäure IX (Diastereomergemisch) wurden mit 0,5 ml konz. Salzsäure im Rohr 4 Std. auf 145–150° erhitzt. Der Ansatz wurde bei Normaldruck im Kugelrohr destilliert und das Destillat mit alkoholischem 2,4-Dinitrophenylhydrazin-sulfat versetzt, wobei 3 mg Brenztraubensäure-2,4-dinitrophenylhydrazon ausfielen. Aus Essigester Smp. 206–208°, ohne Depression mit einem aus Brenztraubensäure hergestellten Vergleichspräparat (Smp. 210–211°). Im Destillationsrückstand liess sich mit NESSLER-

Reagens Ammoniak, und im Papierchromatogramm Asparaginsäure neben wenig unveränderter Diamino-tricarbonsäure IX nachweisen.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von L-Asparaginsäure (I), bzw. L-Asparagin (Ia) wurden über den L-Asparaginsäure-diäthylester (II) auf verschiedenen Wegen über die Zwischenprodukte III, VI, VIa, b, c, d, e, VII die racemischen Diastereomeren der Diamino-tricarbonsäure IX erhalten. Versuche zur präparativen Herstellung der Äthoxycarbonyl- und Methoxycarbonyl-anhydro-lycomarasminsäureester X, Xa aus den Chloracetyl-Derivaten VI d, e, und der Anhydrolycomarasminsäure (XI) aus der Diamino-tricarbonsäure IX waren ohne Erfolg.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 35. Mitt.: *Helv.* **49**, 1283 (1966).
 - [2] E. HARDEGGER, P. LIECHTI, L. M. JACKMAN, A. BOLLER & PL. A. PLATTNER, *Helv.* **46**, 60 (1963).
 - [3] E. HARDEGGER, J. SERES, R. ANDREATTA, F. SZABO, W. ZANKOWSKA-JASINSKA, A. ROMEO, CH. ROSTETTER & H. KINDLER, *Helv.* **46**, 1065 (1963).
 - [4] D. BOGDANOVSKY & M. BARBIER, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 832.
 - [5] A. L. HAENNI, M. ROBERT, W. VETTER, L. ROUX, M. BARBIER & E. LEDERER, *Helv.* **48**, 729 (1965).
 - [6] H. HELLMANN & G. OPITZ, *Angew. Chem.* **68**, 265 (1956); A. BUTENANDT, H. HELLMANN & E. RENZ, *Z. physiol. Chem.* **284**, 175 (1949); F. F. BLICKE, *Organic Reactions* **1**, 37 (1942).
 - [7] P. LIECHTI, *Diss. ETH Zürich*, Prom. Nr. 2789 (1958).
 - [8] H. HELLMANN & H. PIECHOTA, *Z. physiol. Chem.* **318**, 66 (1960).
 - [9] H. CORRODI & E. HARDEGGER, *Helv.* **38**, 2038 (1955).
 - [10] HOUBEN-WEYL, *Methoden der org. Chemie, Stickstoffverbindungen II*, S. 927 (1957).
 - [11] D. BOGDANOVSKY & M. BARBIER, *Bull. Soc. chim. France* **1964**, 2778.
 - [12] R. E. NEUMANN & E. L. SMITH, *J. biol. Chemistry*, **193**, 97 (1951); K. BALENOVIĆ, B. GAŠPERT & N. ŠTIMAC, *Croat. chem. Acta.* **29**, 93 (1957).
 - [13] E. FISCHER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **34**, 452 (1901).
 - [14] G. HILLMANN, *Z. Naturforsch.* **1**, 682 (1945).
 - [15] M. GOODMAN & F. BOARDMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2483 (1963); E. FISCHER & E. KÖNIGS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 4599 (1904).
 - [16] E. FISCHER & E. KÖNIGS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **40**, 2058 (1907).
 - [17] H. HELLMANN & F. LINGENS, *Z. physiol. Chem.* **297**, 283 (1954).
-